

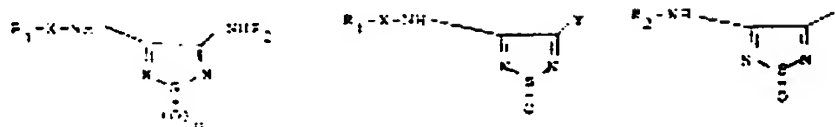
1,2,5-Thiadiazole-1-oxides and 1,1-dioxides, process for their preparation and their use as medicaments

Patent number: DE3309655
Publication date: 1984-09-20
Inventor: NIEMERS EKKEHARD DIPL CHEM DR (DE);
STEGELMEIER HARTMUT DIPL CHEM (DE);
GARTHOFF BERNWARD DR (DE); KNORR ANDREAS
DIPL BIOL DR (DE); ROSENTERER ULRICH DIPL
CHEM D (DE)
Applicant: BAYER AG (DE)
Classification:
- international: C07D285/10; C07D417/12; C07D417/14; A61K31/425
- european: C07D285/10B, C07D417/12
Application number: DE19833309655 19830317
Priority number(s): DE19833309655 19830317

Abstract of DE3309655

Compounds of the formula
their use for combating diseases and their
preparation by

- a) reaction of a thiadiazole of the formula with
an amine of the formula R_2NH_2 , or
b) reaction of a thiadiazole of the formula with
an amine of the formula R_1-X-NH_2 and, if
appropriate, subsequent oxidation.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①⑫ Offenlegungsschrift
①⑪ DE 33 09 655 A 1

②① Aktenzeichen: P 33 09 655.4
②② Anmeldetag: 17. 3. 83
②③ Offenlegungstag: 20. 9. 84

⑥① Int. Cl. 3:
C 07 D 285/10
C 07 D 417/12
C 07 D 417/14
A 61 K 31/425

DE 33 09 655 A 1

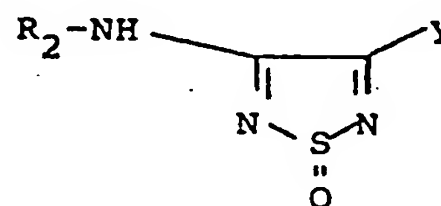
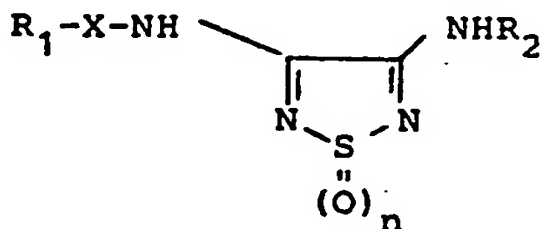
⑦① Anmelder:
Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

⑦② Erfinder:
Stegelmeier, Hartmut, Dipl.-Chem. Dr., 4010 Hilden, DE; Niemers, Ekkehard, Dipl.-Chem. Dr.; Rosentreter, Ulrich, Dipl.-Chem. Dr.; Knorr, Andreas, Dipl.-Biol. Dr., 5600 Wuppertal, DE; Garthoff, Bernward, Dr., 4010 Hilden, DE

Behördeneigentum

⑤④ 1,2,5-Thiadiazol-1-oxide und 1,1-Dioxide, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

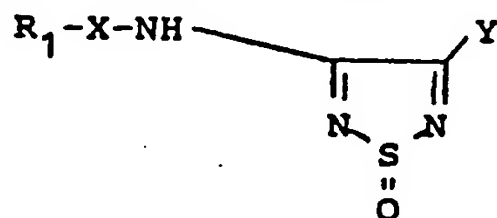
Verbindungen der Formel



mit einem Amin der Formel R_1-X-NH_2 und gegebenenfalls anschließender Oxidation.

ihre Verwendung zur Bekämpfung von Erkrankungen sowie ihre Herstellung durch

a) Umsetzung eines Thiadiazols der Formel

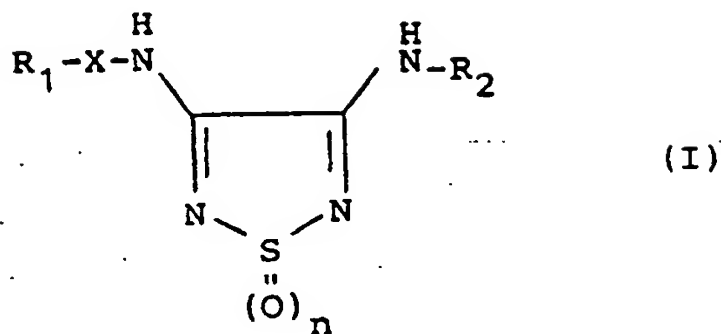


mit einem Amin der Formel R_2NH_2 , oder
b) Umsetzung eines Thiadiazols der Formel

DE 33 09 655 A 1

Patentansprüche

① Verbindungen der Formel (I)



in der

5 R_1 einen C_1 - C_{10} -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest darstellt,

10 R_2 einen C_1 - C_{10} -Alkyl- oder C_2 - C_{10} -Alkenylrest darstellen, die gegebenenfalls durch C_1 - C_8 -Alkoxy oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl substituiert sind, oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heterarylrest bedeutet,

n für 1 oder 2 steht,

15 x eine Einfachbindung oder eine Methylengruppe darstellt, die gegebenenfalls C_1 - C_8 -Alkyl substituiert ist,

sowie ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in der

5 R_1 einen C_1-C_6 -Alkylrest, einen C_6-C_{10} -Arylrest, der gegebenenfalls 1-3fach substituiert ist durch Halogen, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylmercapto, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino, C_1-C_4 -Di-alkylamino, Heteroarylreste aus der Gruppe 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyri-
10 dyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, die gegebenenfalls 1-2-fach substituiert sind durch C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Hydroxy oder Halogen,

15 R_2 einen C_1-C_6 -Alkylrest, einen C_3-C_8 -Alkenylrest, einen C_6-C_{16} -Arylrest, der gegebenenfalls 1-3fach substituiert ist durch Halogen, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylmer-
20 capto, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino, C_1-C_4 -Dialkylamino, Heteroarylreste aus der Gruppe 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 3-Pyridyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, die gegebenenfalls 1-2fach sub-
stituiert sind durch C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Hydroxy oder Halogen.

25 3. Verbindungen der Formel I gemäß Ansprüche 1 und 2, in der

5 R^1 für C_1-C_6 -Alkyl oder für Phenyl steht, welches gegebenenfalls 1-3 mal substituiert ist durch gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy und C_1-C_4 -Alkylmercapto oder für Pyridyl oder Pyrimidyl steht,

10 R^2 für Phenyl steht, welches gegebenenfalls 1- oder 2-fach substituiert ist durch gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkoxy oder für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches C_3-C_8 -Alkenyl steht, welches
15 gegebenfalls substituiert ist durch Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch C_3-C_7 -Cycloalkyl,

n für 1 oder 2 und

20 X für eine Methylengruppe oder eine einfache Bindung steht,

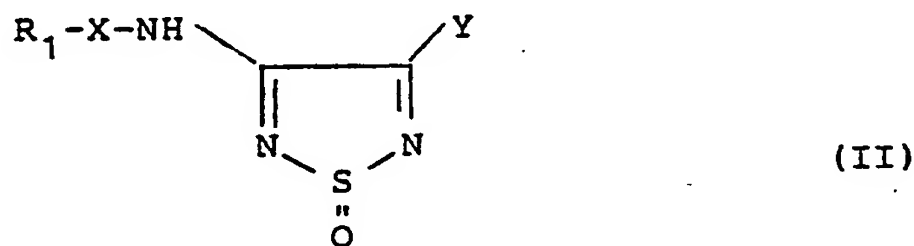
sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

4. Verbindungen der Formel I gemäß Ansprüche 1-3 zur Bekämpfung von Kreislauferkrankungen.

5. Verbindungen der Formel I gemäß Ansprüche 1-4 zur Bekämpfung von Herzkrankheiten, zur Therapie des Hochdruckes sowie zur Behandlung von Durchblutungsstörungen.

5 6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Ansprüchen 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Thiadiazol-1-oxide der Formel II



in welcher

10 Y eine abspaltende Gruppe wie beispielsweise C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkylsulfinyl oder C_1-C_4 -Alkoxy darstellt und

R₁ und X die bereits in Formel I angegebene Bedeutung haben

15 mit Aminen der Formel III



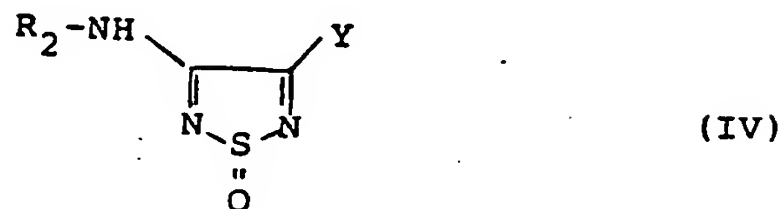
in welcher

- 21 -

- 5 -

R_2 die in Formel I angegebene Bedeutung aufweist, oder

b) Thiadiazol-1-oxide der Formel IV.



5

in welcher

R_2 und Y die oben angegebene Bedeutung haben mit Aminen der Formel V



10

in welcher R_1 und X die oben angegebene Bedeutung haben,

15

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen von 0 bis 180°C umgesetzt und gegebenenfalls die nach Verfahren a oder b erhaltenen 1-Oxide mit einem Oxidationsmittel zu den 1,1-Dioxiden oxidiert.

7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man bezogen auf 1 Mol Thiadiazol-1-oxid der For-

17.11.1977

3309655

- 22 -
- 6 -

meln II oder IV 1-5 Mol Amin der Formeln III oder V einsetzt und gegebenenfalls man auf 1 Mol des erhaltenen 1-Oxides 1-3 Mol eines Oxidationsmittels einsetzt.

- 5 8. Verfahren gemäß Ansprüchen 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei Temperaturen von 20-140°C durchführt.
9. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 3.
- 10 10. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1-3 gegebenenfalls unter Verwendung von üblichen Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform
- 15 überführt.

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

5090 Leverkusen, Bayerwerk

Zentralbereich

Patente, Marken und Lizenzen E/ABc

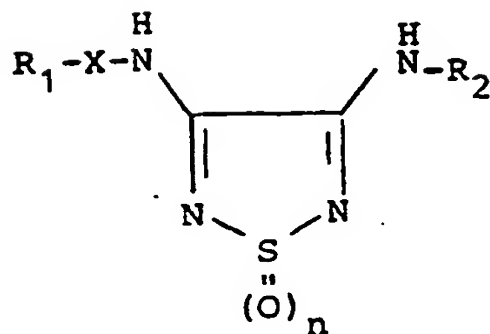
16. März 1983

1,2,5-Thiadiazol-1-oxide und 1,1-Dioxide, Verfahren zu
ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 1,2,5-Thia-
diazol-1-oxid- und 1,1-Dioxid-Derivate, mehrere Ver-
fahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung
als kreislaufbeeinflussende Arzneimittel.

- 5 Es ist bereits bekannt geworden, daß man 1,2,5-Thia-
diazol-1-oxid-3,4-diamino-Derivate erhält, wenn man die
Alkoxi- oder Alkylthio-Analogen mit Aminen zur Reak-
tion bringt (S. Karady, J.S. Amato, D. Dortmund, L.M.
Weinstock, Heterocycles 16, 1651 (1981)).
- 10 Weiterhin ist bekannt, daß bestimmte 1,2,5-Thiadiazol-
1-oxide und 1,1-Dioxide interessante pharmakologische
Eigenschaften aufweisen (A.A. Algieri, G.M. Luke,
R.T. Standridge, M. Brown, R.A. Partyka, R.R. Crenstraw,
J. Med. Chem. 1982, 25, 210)).
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind durch folgende
Formel I näher gekennzeichnet:

- 2 - 8 -



(I)

in welcher

- R_1 einen C_1 - C_{10} -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, oder einen Heteroarylrest darstellt,
- 5 R_2 für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches C_1 - C_{10} -Alkyl oder C_2 - C_{10} -Alkenyl, die gegebenenfalls durch C_1 - C_8 -Alkoxy oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl substituiert sind, steht oder für einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest steht,
- 10 n für 1 oder 2 steht,
- X für eine Einfachbindung oder eine Methylengruppe steht, die gegebenenfalls durch C_1 - C_8 -Alkyl substituiert ist,

15 sowie ihre physiologisch verträglichen Salze anorganischer und organischer Säuren und ihre isomeren Formen, insbesondere die cis- und trans-Isomeren.

Diese Salze sind beispielsweise Hydrochloride; Hydrogensulfate, Sulfate, Hydrogenphosphate, Acetate, Maleate, Benzoate, Citronate, Tartrate oder Lactate.

- 3 -

- 9 -

In R_1 besitzt der Alkylrest bevorzugt 1-6 C-Atome, in R_2 weisen die Alkylreste bevorzugt 1-8 C-Atome, die Alkenylreste bevorzugt 3-8 C-Atome auf.

Beispielsweise seien genannt, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, n-Pentyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, n-Hexyl, 1,1,3-Trimethylbutyl, 1,1-Diethylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl.

10 Als gegebenenfalls substituiertes Aryl in der Definition von R^1 und R^2 steht Aryl mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil, insbesondere Phenyl oder Naphthyl. Die Arylreste können 1- bis 3-mal durch folgende Substituenten substituiert sein: Halogen, (Fluor, Chlor, Brom) Alkyl, Alkoxy, Alkylmercapto mit jeweils 15 1-4 C-Atomen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, C_1 - C_4 -Dialkylamino.

Als gegebenenfalls substituiertes Hetaryl in der Definition von R^1 und R^2 stehen vorzugsweise 2-Thienyl, 20 3-Thienyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl. Diese Reste können durch C_1 - C_4 -Alkyl, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Hydroxy oder Halogen (Fluor, Chlor, Brom) ein- oder zweifach substituiert sein.

25 In der Formel I steht X unter anderem für eine Methylenbrücke, die ein- oder zweifach durch Alkylreste substituiert sein kann. Diese Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein und vorzugsweise jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten.

- 4 -
- 10 -

Von besonderem Interesse sind erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I), in welcher

5 R^1 für C_1-C_6 -Alkyl oder für Phenyl steht, welches gegebenenfalls 1-3 mal substituiert ist durch gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy und C_1-C_4 -Alkylmercapto oder für Pyridyl oder Pyrimidyl steht,

10 R^2 für Phenyl steht, welches gegebenenfalls 1- oder 2-fach substituiert ist durch gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkoxy oder
15 für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches C_3-C_8 -Alkenyl steht, welches gegebenenfalls substituiert ist durch Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch C_3-C_7 -Cycloalkyl

n für 1 oder 2 und

20 x für eine Methylengruppe oder eine einfache Bindung steht,

sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

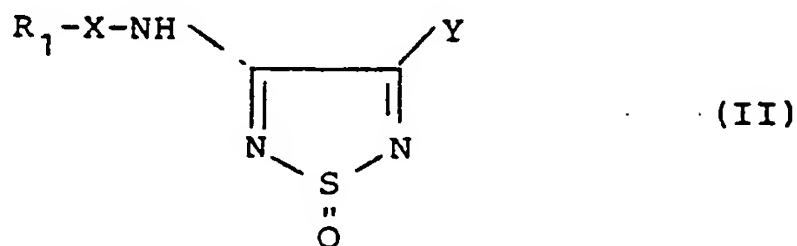
- 8 -
- 11 -

Beispielsweise seien genannt:

- 3-Anilino-4-(1,2,2-trimethylpropyl-amino)-1,2,5-thiadia-
zol-1-oxid,
3-(2-Ethoxyanilino)-4-(1,2,2-trimethyl-propylamino)-
5 1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
3-(3-Pyridylamino)-4(1,2,2-trimethyl-propylamino)-1,2,5-
thiadiazol-1-oxid.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können
hergestellt werden, in dem man

- 10 a) Thiadiazol-1-oxide der Formel II



in welcher

- 15 Y eine abspaltende Gruppe wie beispielsweise
C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfinyl oder
C₁-C₄-Alkoxy darstellt und

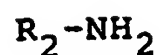
R₁ und X die bereits in Formel I angegebene Be-
deutung haben

mit Aminen der Formel III

17.11.83

3309655

- 6 -
- 12 -

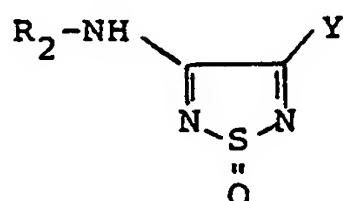


(III)

in welcher

R_2 die in Formel I angegebene Bedeutung aufweist,
oder

5 b) Thiadiazol-1-oxide der Formel IV

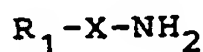


(IV)

in welcher

R_2 und Y die oben angegebenen Bedeutung haben,
mit Aminen der Formel V

10



(V)

in welcher

R_1 und X die oben angegebene Bedeutung haben,

15

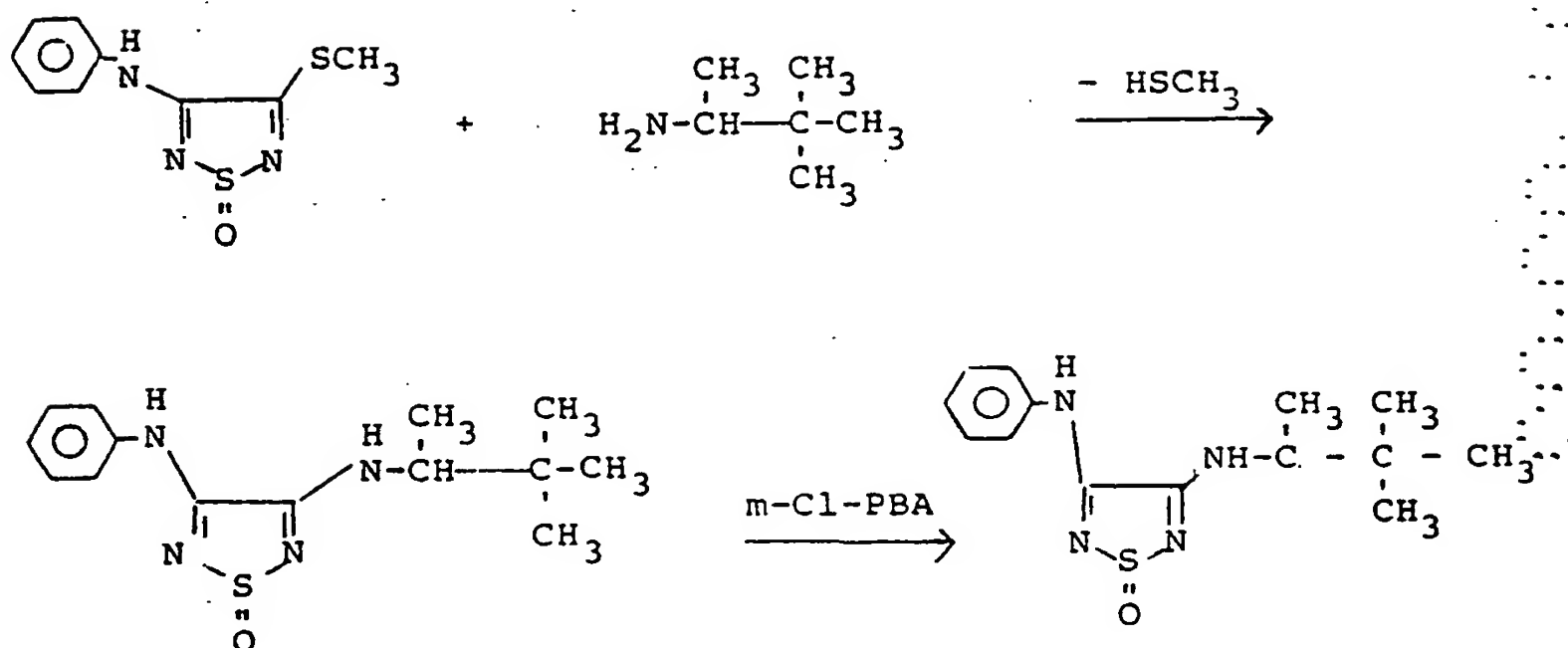
gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen von 0 bis 180°C umgesetzt und gegebenenfalls die nach Verfahren a oder b erhaltenen 1-Oxide mit einem Oxidationsmittel wie beispielsweise n-Chlorperoxibenzoesäure zu den 1,1-Dioxiden oxidiert.

- 7 -

- 13 -

Pro Mol 1-Oxid werden bei letzterer Reaktion 1-3 Mol, bevorzugt 1,5 bis 2,5 Mol des Oxidationsmittels zugegeben. Gegebenenfalls kann man ein inertes Lösungsmittel einsetzen.

- 5 Verwendet man 3-Anilino-4-methylthio-1,2,5-thiadiazol-1-oxid und 1,2,2-Trimethylpropylamin als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



- 10 Die als Ausgangsmaterial verwendeten 1,2,3-Thiadiazol-1-oxide der Formeln (II) und (IV) sind entweder literaturbekannt oder nach bekannten Verfahren herstellbar (vgl. Heterocycles 10, 1561 (1981), J. Med. Chem. 1982, 25, 210).

17.11.57

3309655

- 8 -

- 14 -

Die Amine der allgemeinen Formeln (III) und (V) sind ebenfalls bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (vgl. Houben-Weyl XI/1 (1957)).

5 Als Lösungsmittel kommen alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Toluol, Xylol, Chlorkohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Chlorbenzol, Ether, wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Alkohole, Pyridin, DMSO und DMF. Gelegentlich ist es jedoch
10 von Vorteil kein Lösungsmittel zu verwenden. Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 0°C und etwa 180°C vorzugsweise zwischen 20°C und 140°C. Die Umsetzung kann bei Normaldruck aber auch bei erhöhtem
15 Druck durchgeführt werden.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man vorzugsweise auf 1 Mol Thiadiazol-1-oxid der Formeln II und IV 1 bis 5 Mol Amin ein.

20 Die neuen Verbindungen haben ein breites und vielseitiges pharmakologisches Wirkungsspektrum und überraschend lange Wirkungsdauer.

Im einzelnen konnten im Tierexperiment folgende Hauptwirkungen nachgewiesen werden:

- 8 -

- 15 -

1. Der Tonus der glatten Muskulatur der Gefäße wird unter der Wirkung der Verbindungen stark vermindert. Diese gefäßspasmolytische Wirkung kann im gesamten Gefäßsystem stattfinden, oder sich mehr oder weniger isoliert in umschriebenen Gefäßgebieten (wie z.B. dem Zentralnervensystem) manifestieren. Die Verbindungen eignen sich daher besonders als Cerebraltherapeutika.
2. Die Verbindungen senken den Blutdruck von normotonen und hypertonen Tieren und können somit als antihypertensive Mittel verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund dieser Eigenschaften zur Prophylaxe der akuten und chronischen ischämischen Herzkrankheit im weitesten Sinne, zur Therapie des Hochdrucks sowie zur Behandlung von cerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen übergeführt werden, wie Tabletten, Kapseln, Dragees, Pullen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

17.11.57

3309655

- 10 -

- 16 -

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei
5 z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfs-
lösungsmittel verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt:

10 Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß-/Sesam-Öl), Alkohole (z.B. Ethylalkohol, Gly-
cerin), Glykole (z.B. Propylenglykol, Polyethylengly-
kol), feste Trägerstoffe, wie z.B. natürliche Gesteins-
mehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), syn-
15 thetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker, (.B. Roh-, Milch- und Traubenzucker),
Emulgiermittel (z.B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether, Alkylsulfonate und
Arylsulfonate), Dispergiermittel (z.B. Lignin, Sulfit-
20 ablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrro-
lidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugs-
weise oral oder parenteral, insbesondere perlingual
25 oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können
Tabletten selbstverständlich außer den genannten Träger-
stoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbo-
nat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen
Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffel-

- 17 -
- 17 -

5 stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen und/oder Elixieren, die für orale Anwendungen gedacht sind, können die Wirkstoffe außer mit den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

10 Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

15 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,05 bis 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,05 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,5 bis 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

20 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstieres bzw. der Art des Applikationsweges, aber auch aufgrund der Tierart und der individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. der Art von dessen Formulierung
25 und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle

17.07.87

3309655

- 12 -

- 18 -

5 der Applikation größerer Mengen kann es empfehlens-
wert sein, diese in mehrere Einzelgaben über den Tag
zu verteilen. Für die Applikation in der Humanmedizin
ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen. Sinn-
gemäß gelten hierbei auch die obigen Ausführungen.

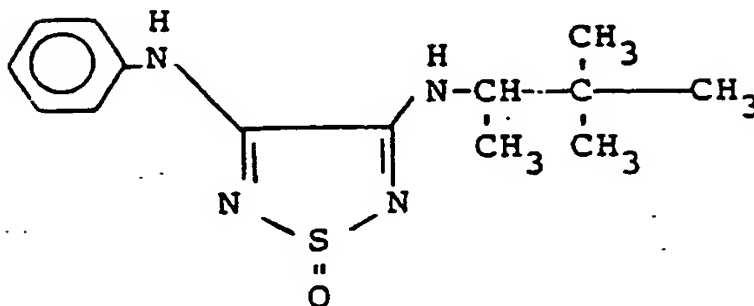
5
2
2
2

- 13 -

- 19 -

Beispiel 1

3-Anilino-4-(1,2,2-trimethylpropyl-amino)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid



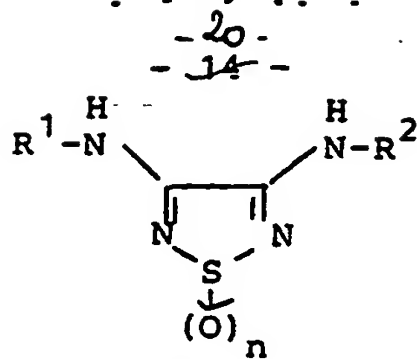
- 5 1,94 g (0,01 Mol) 3,4-Dimethylthio-1,2,5-thiadiazol-1-oxid und 0,93 g (0,01 Mol) Anilin wurden in 50 ml abs. Ethanol gelöst und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Mischung zur Trockne eingeeengt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.
- 10 Fp. 172-73°C, Ausbeute 1,75 g (73 %).

- Die bei obigem Ansatz erhaltenen Methylthioverbindung wurde mit 1,52 g (0,015 Mol) 1,2,2-Trimethylpropylamin versetzt und 15 min auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen kristallisiert man die entstandene feste Masse
- 15 aus Ethanol um. Fp. 231-33°C, Ausb. 1,45 g (68 %).

Nach den in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurden weiterhin hergestellt:

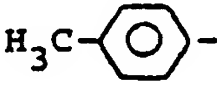
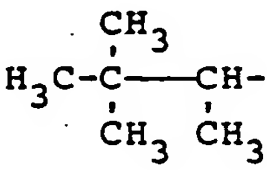
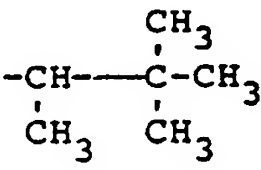
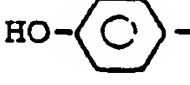


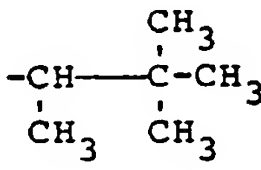
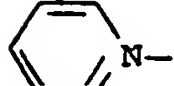
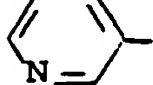

17.7.77

3309655



Beispiel	R ¹	R ²	n	Fp.
2			1	235 °C
3		"	1	210 °C
4		"	1	122 °C /Zers. 7
5		"	1	260 °C
6		"	1	198 °C
7		"	1	223 °C
8			1	218 °C

- 15 -
- 21 -

Beispiel	R ¹	R ²	n	Fp.
9		"	1	214 °C
10			1	260 °C
11		"	1	268 °C
12		"	1	285 °C
13			1	231 °C
14		"	1	
15		"	1	
16		"	1	

Beispiel 17

4-Anilino-3-(1,2,2-trimethylpropylamino)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

5 0,58 g (0,022 Mol) 4-Anilino-3-(1,2,2-trimethylpropyl-
amino)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid werden in 30 ml absolu-
tem Ethanol gelöst und mit 0,82 g (0,004 Mol) 80 %ige
3-Chlorperoxidbenzoesäure 9 h unter Rückfluß erhitzt.
Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung zur Trockne
10 eingeengt, der feste Rückstand mit Ether extrahiert und
aus Ethanol umkristallisiert.
Fp. 283-85°C, Ausbeute 0,5 g (81 %).

Nach dem im Beispiel 17 beschriebenen Verfahren wurden
weiterhin hergestellt:

Beispiel 18

15 4-(3-Ethoxianilino)-3-(1,2,2-trimethylpropylamino)-
1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Fp. = 265-67°C.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.